

Hälsoekonomisk bedömning  
Klinikläkemedel

# Sarclisa (isatuximab)

Koncentrat till infusionsvätska

## Utvärderad indikation

Sarclisa är indicerat i kombination med bortezomib, lenalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Företag</b>	Sanofi AB
<b>Produkt</b>	Sarclisa (isatuximab), koncentrat till infusionsvätska, ATC-kod L01FC02
<b>Utvärderad patientgrupp</b>	Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Antalet patienter uppskattas till [--] per år enligt företaget. Företaget har inte inkommit med förväntad försäljning.
<b>Datum för beslut om expediering av underlag</b>	2026-01-30

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Emma Högdahl (hälsoekonom) och Oskar Hellquist (hälsoekonom)

Kliniska expert: Konstantinos Lemonakis, biträdande överläkare vid Skånes Universitetssjukhus. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

<b>TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR</b>	
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	TLV bedömer, i enlighet med företaget, att behandling med kombinationen daratumumab, lenalidomid och dexametason (DRd) utgör det relevanta jämförelsealternativet till kombinationen isatuximab, bortezomib, lenalidomid och dexametason (IsaVRd). Bedömningen baseras på gällande svenska behandlingsrekommendationer och med stöd av TLV:s kliniska expert.
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>Jämfört med VRd, ger behandling med IsaVRd, en statistiskt signifikant och kliniskt relevant förlängning av progressionsfri överlevnad (PFS) och bättre respons.</p> <p>Det saknas direkt jämförande studier mellan IsaVRd och det relevanta jämförelsealternativet DRd. Företaget har därför genomfört indirekta jämförelser enligt metoderna oförankrad MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) samt en NMA (nätverksmetaanalys). För effektmåttet total överlevnad (OS) visar jämförelserna ingen statistiskt signifikant fördel för IsaVRd över DRd. För effektmåttet PFS visar oförankrad MAIC en statistiskt signifikant fördel för IsaVRd medan NMA visar jämförbar effekt. Båda metoderna är förenade med stora osäkerheter.</p> <p>TLV bedömer att föreliggande dokumentation inte är helt tydlig avseende relativ effekt av IsaVRd mot DRd på PFS och väljer därför att tillämpa två olika analyser. En kostnadsnyttoanalys under beaktande av PFS-vinst för IsaVRd, i enlighet med företagets oförankrade MAIC, och en kostnadsjämförelse där jämförbar effekt mellan IsaVRd och DRd antas. Jämförbar effekt stöds av företagets NMA samt annan dokumentation. Effekten avseende OS bedöms av TLV som jämförbar mellan alternativen.</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	Vid antagandet av en effektfördel för IsaVRd utgörs den hälsoekonomiska analysen av en kostnadsnyttoanalys i form av en partitioned survival modell med tre hälsotillstånd: progressionsfri, progredierad och död. Vid antagandet om jämförbar effekt utgörs den hälsoekonomiska analysen av en kostnadsjämförelse.
<b>Modellering av klinisk Effekt</b>	De viktigaste effektmåtten är PFS och OS. Modellens tidshorisont är längre än underliggande KM-data och därför extrapoleras dessa med parametriska fördelningar. Företagets skattning av effektfördelen med IsaVRd avseende PFS och OS bedömer TLV som överskattad och justerar detta i sin analys.
<b>Hälsorelaterad livskvalitet</b>	Företaget antar livskvalitetsvikter baserat på IMROZ för progressionsfritt tillstånd och från TA587 för progredierat tillstånd. TLV justerar livskvalitetsvikten i progredierat tillstånd i enlighet med en tidigare utredning av liknande indikation.
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	Kostnaderna med störst påverkan på resultaten är läkemedels- och administrationskostnaderna för IsaVRd.
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen</b>	Den främsta osäkerheten i analysen är kopplad till den relativa effekten mellan IsaVRd och jämförelsearmen. TLV bedömer osäkerheten i den relativa effekten i OS som mycket hög och modellerar OS utan någon effektfördel. Företaget har visat en statistiskt signifikant fördel i PFS för IsaVRd utifrån en oförankrad MAIC. En oförankrad MAIC mellan två studier (utan en gemensam komparator) är generellt förknippade med mycket hög osäkerhet och resultat från sådana bör tolkas med stor försiktighet. TLV kommer därför att presentera två analyser, en kostnadsnyttoanalys och en kostnadsjämförelse där vi antar jämförbar effekt.
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	<p>Resultatet i TLV:s kostnadsnyttoanalys visar på att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 1,3 miljoner kronor.</p> <p>Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaderna för IsaVRd är cirka 326 000 kronor högre än motsvarande kostnader för DRd.</p>

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Multipelt myelom .....</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>1</b>
	3.1 Indikation.....	1
	3.2 Verkningsmekanism .....	1
	3.3 Dosering/administrering .....	1
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>2</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>2</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet.....</b>	<b>3</b>
	6.1 Klinisk studie .....	3
	6.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt.....	5
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>10</b>
	7.1 Effektmått .....	10
	7.2 Läkemedels- och administreringskostnader .....	10
	7.3 Efterföljande behandling .....	11
	7.4 Sammanställning av justeringar .....	12
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>13</b>
	8.1 Kostnadsnyttoanalys vid jämförelse mot DRd .....	13
	8.2 Kostnadsjämförelse mellan IsaVRd och DRd .....	15
	8.3 Samlad bedömning av resultaten .....	16
<b>9</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>17</b>

# 1 Bakgrund

---

TLV har tidigare utvärderat Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar (dnr 575/2020).

## 2 Multipelt myelom

---

Multipelt myelom (MM) är en hematologisk tumörsjukdom där en klonal expansion av mogna plasmaceller<sup>1</sup> sker i benmärgen [1-3]. I regel är sjukdomsprogressen långsam.

Myelomcellerna producerar cytokiner som orsakar nedbrytning av skelettet, vilket leder till skelettsmärta som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. En följd av benmärgsinfiltrationen är störd nybildning av blod, med anemi som följd. En annan följd av benmärgsinfiltrationen är nedsättning av immunförsvaret, vilket kan resultera i återkommande bakteriella infektioner. Myelom kan också orsaka njursvikt.

Myelom är näst efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen i Sverige. Antal nya fall (incidensen) är cirka 6 per 100 000 invånare och år, vilket innebär att cirka 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år. Sjukdomen utgör cirka en procent av alla tumörer och 15 procent av alla hematologiska tumörer. Myelom är ovanligt före 40-årsåldern och antalet nya fall ökar snabbt med stigande ålder. Medianålder vid diagnos är 72 år.

Under de senaste två decennierna har introduktionen av flertalet nya läkemedel medfört att överlevnaden vid myelom förbättrats. Med dagens standardbehandling uppnås inte bot, men patienterna kan leva många år med sjukdomen. Medianöverlevnad efter diagnos är cirka 8,6 år för patienter 65 år och yngre och 3,3 år för patienter över 65 år [1-4].

## 3 Läkemedlet

---

Sarclisa innehåller den aktiva substansen isatuximab. Läkemedlet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för första gången i maj 2020. Den aktuella indikationen i nuvarande utvärdering godkändes i januari 2025.

### 3.1 Indikation

Sarclisa är indicerat i kombination med bortezomib, lenalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation

### 3.2 Verkningsmekanism

Isatuximab är en human monoklonal antikropp som binder till CD38-protein som uttrycks i höga nivåer på ytan av myelomceller. Isatuximab utövar antitumöreffekt genom olika mekanismer såsom antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC), antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP) och komplementberoende cytotoxicitet (CDC). Isatuximab kan även utlösa tumörcelldöd genom att inducera direkt celldöd (apoptos).

### 3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dosering av Sarclisa i enlighet med produktresumén, är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion. Under induktionsfasen (bestående av fyra behandlingscykler på 42 dagar) ges Sarclisa i kombination med bortezomib, lenalidomid och

---

<sup>1</sup> Plasmaceller är en typ av högspecialiserade vita blodkroppar som producerar och utsöndrar immunoglobuliner. Plasmaceller cirkulerar normalt sett inte i blodet eller lymfan

dexametason. Efter induktionsfasen ges Sarclisa i kombination med lenalidomid och dexametason som underhållsbehandling fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel dosering.

Tabell 1 anger doseringsschemat för Sarclisa.

Tabell 1. Doseringsschema för Sarclisa

Cykel	Doseringsschema
Cykel 1 (42-dagarscykel)	Dag 1, 8, 15, 22 och 29
Cykel 2 till 4 (42-dagarscykler)	Dag 1, 15 och 29 (varannan vecka)
Cykel 5 till 17 (28-dagarscykler)	Dag 1 och 15 (varannan vecka)
Cykel 18 och efterföljande cykler (28-dagarscykler)	Dag 1 (var fjärde vecka)

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Valet av primärbehandling (första linjens behandling) vid myelom baseras på ålder och samsjuklighet. Behandlingen av patienter upp till ca 70 års ålder, där det inte föreligger väsentlig samsjuklighet, är inriktad på induktionsbehandling följt av högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation (ASCT). Behandlingen av patienter äldre än ca 70 år omfattar inte högdosbehandling. [2]

För nydiagnostiserade patienter som inte är kandidater för högdosbehandling med autologt stamcellsstöd på grund av hög ålder eller samsjuklighet rekommenderar det Nationella vårdprogrammet för myelom någon av kombinationerna DVMP (daratumumab, bortezomib, mel-falan och prednison) eller DRd (daratumumab, lenalidomid och dexametason). DRd rekommenderas i första hand eftersom denna kombinationsbehandling oftast ger mindre biverkningar [2].

## 5 Jämförelsealternativ

Baserat på det svenska Nationella vårdprogrammet för myelom och efter konsultation med sina kliniska experter anför företaget att DRd utgör det relevanta jämförelsealternativet till Sarclisa (isatuximab) i kombination med bortezomib, lenalidomid och dexametason (IsaVRd) för behandling av nydiagnostiserade patienter med multipelt myelom som inte är kandidater för ASCT. Enligt företaget har DVMP en mycket begränsad användning i Sverige.

### TLV:s diskussion

TLV konstaterar att både DVMP och DRd rekommenderas av NT-rådet för aktuell patientgrupp [5]. TLV:s kliniska expert bekräftar att DRd är den dominerande behandlingsprincipen för patientpopulationen i denna utvärdering.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i enlighet med företaget, att behandling med DRd utgör det relevanta jämförelsealternativet till IsaVRd för behandling av patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Klinisk studie

Det finns ingen direkt jämförande studie mellan IsaVRd och det relevanta jämförelsealternativet VRd. Den kliniska studien IMROZ [86] har dokumenterat effekten och säkerheten av IsaVRd mot VRd [6].

Tabell 1 Sammanfattning av studien IMROZ

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
IMROZ	Randomiserad och öppen fas III-studie. Isatuximab + bortezomib + lenalidomid + dexametason (IsaVRd)	Bortezomib + lenalidomid + dexametason (VRd)	446 patienter med ny-debuterat myelom som inte var lämpliga för stamcellstransplantation	mPFS NR i IsaVRd-gruppen vs 54,3 mån i VRd-gruppen. HR 0,60 till förmån för IsaVRd

Förkortningar: mPFS:median progressionsfri överlevnad; NR: ej uppnådd; HR: hasardkvot

#### Metod

IMROZ är en pågående, randomiserad och öppen fas III-studie med 446 inkluderade patienter från 93 studiecentra och 23 länder under perioden december 2017 till mars 2019. De inkluderade patienterna hade nydiagnostiserat multipelt myelom och bedömdes vara olämpliga för stamcellstransplantation (ASCT). Olämpligheten för ASCT har grundats på antingen ålder  $\geq 65$  år (hos 95,7% av patienterna) eller förekomst av komorbiditeter (hos 4,3% av patienterna) baserat på provarens medicinska bedömning. Några viktiga exklusionskriterier var ålder  $> 80$  år, ECOG funktionsstatus (PS)<sup>2</sup>  $> 2$  och estimerat GFR<sup>3</sup>  $< 30$  ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> av kroppsytta.

Patienterna randomiserades i förhållandet 3:2 till att antingen erhålla IsaVRd (n= 265) eller VRd (n=181). Randomiseringen var stratifierad baserat på geografiskt område<sup>4</sup>, sjukdomsstadium<sup>5</sup> (I/II vs III) och ålder  $< 70$  år vs  $\geq 70$  till 80 år.

Behandlingarna gavs i en induktionsfas som bestod av fyra cykler om 42 dagar. Från cykel fem gick patienterna in i en kontinuerlig fas som bestod av 28-dagarscykler. I denna fas gavs enbart IsaVRd respektive VRd. Den kontinuerliga behandlingen gavs fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Studien tillät överkorsning i kontrollgruppen från VRd till IsaVRd under den kontinuerliga fasen baserat på provarens bedömning och vid biokemisk eller klinisk progression (överkorsning till IsaVRd skedde hos 13,8% av patienterna i kontrollgruppen).

Under induktionsfasen (cykel 1 till 4, 42-dagarscykler) administrerades Sarclisa 10 mg/kg som en intravenös infusion på dag 1, 8, 15, 22 och 29 i den första cykeln samt på dag 1, 15 och 29 från cykel 2 till 4. Bortezomib administrerades subkutant i en dos om 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta på dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 och 32 i varje cykel. Lenalidomid administrerades peroralt i en dos om 25 mg/dag från dag 1 till 14 och från dag 22 till 35 i varje cykel. Dexametason (intravenöst de dagar isatuximab-infusioner gavs och peroralt övriga dagar) om 20 mg/dag gavs dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 och 33 i varje cykel samt administrerades dag 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 och 32 i varje cykel för patienter  $\geq 75$  år.

Under den kontinuerliga behandlingsperioden (från cykel 5, 28-dagarscykler) administrerades Sarclisa 10 mg/kg som en intravenös infusion på dag 1 och 15 från cykel 5 till 17 samt på dag 1 från cykel 18. Lenalidomid administrerades peroralt i en dos om 25 mg/dag från dag 1 till 21 i

<sup>2</sup> Skala som mäter en patients allmänna hälsotillstånd och förmåga att ta hand om sig själv och utföra dagliga aktiviteter. Skalan går från 0 till 5 där 5 betecknar avliden. Högre värde indikerar sämre funktionsstatus.

<sup>3</sup> GFR = glomerulär filtrationshastighet. Mått på njurarnas filtrationsförmåga. Ett värde  $< 30$  ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> av kroppsytta indikerar kraftigt nedsatt njurfunktion.

<sup>4</sup> Kina eller utanför Kina

<sup>5</sup> Enligt reviderat International Staging System (ISS).

varje cykel. Dexametason (intravenöst de dagar isatuximab-infusioner gavs och peroralt övriga dagar) om 20 mg/dag gavs dag 1, 8, 15 och 22 i varje cykel.

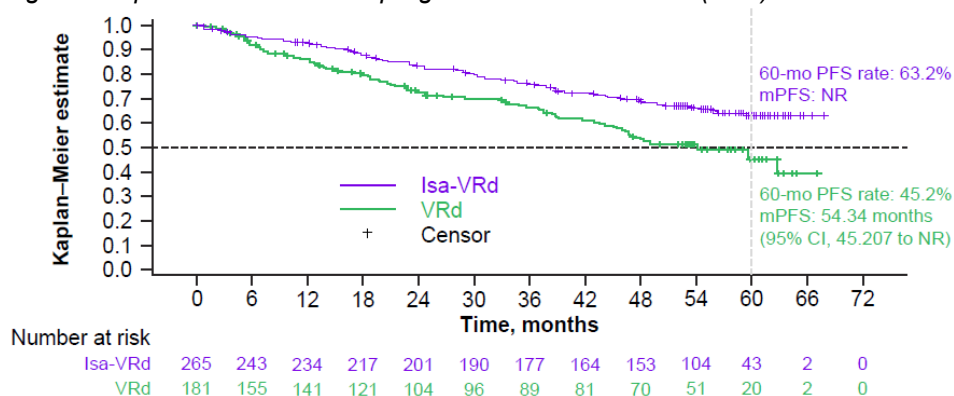
Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömt enligt oberoende central granskning. Några sekundära effektmått var total överlevnad (OS), PFS2 definierad som tid från randomisering till den andra progressionen eller död och ett antal responsmått såsom komplett respons eller bättre (CR/sCR) samt minimal resttumör negativitet (MRD-negativitet<sup>6</sup>).

## Resultat

Demografiska data och sjukdomsegenskaper var generellt liknande mellan de två behandlingsgrupperna vid baslinjen. Medianålder var 72 år, ECOG 0 eller 1 förelåg hos cirka 89 procent, sjukdomsstadium I eller II (enligt R-ISS<sup>7</sup>) hos cirka 87 procent, stadium III hos 11 procent och hög cytogenetisk<sup>8</sup> risk hos cirka 17 procent. Kromosomavvikelsen 1q21 förekom hos cirka 37 procent. Det förekom en viss obalans mellan grupperna avseende andelen patienter med nedsatt njurfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) som var 24,9 procent i IsaVRd-gruppen jämfört med 34,3 procent i VRd-gruppen.

Vid tidpunkten för första dataanalysen i september 2023 (med en medianuppföljningstid på 59,7 månader) var median PFS inte uppnådd i IsaVRd-gruppen och var 54,3 månader i VRd-gruppen (HR PFS 0,60; 98,5% KI, 0,41–0,88; p < 0,001). Effekten på PFS var samstämmig i de undersökta patientsubgrupperna. Kaplan-Meier-kurvor för PFS framgår av figur 1.

Figur 1. Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) i IMROZ



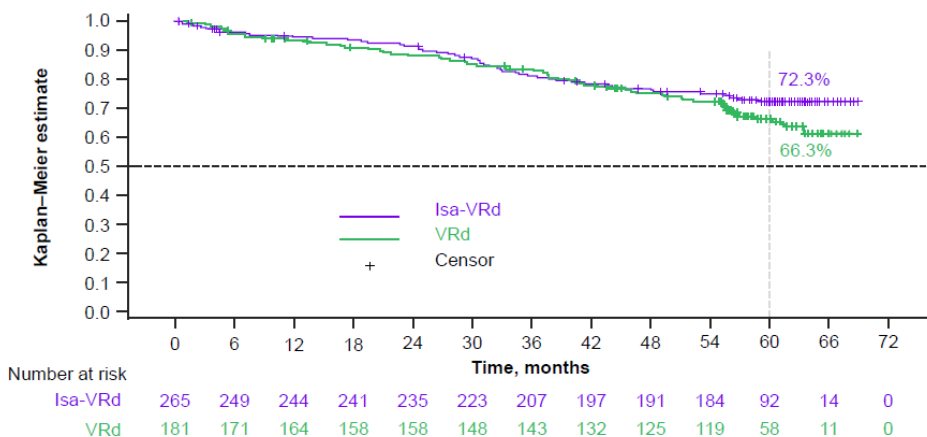
OS-data var omogna vid tidpunkten för analysen med HR för OS på 0,776 (99,97% KI 0,407 – 1,48). Kaplan-Meier-kurvor för OS framgår av figur 2.

<sup>6</sup> Baserat på en känslighetsnivå på 10<sup>5</sup> av NGS i ITT-populationen.

<sup>7</sup> Revised Multiple Myeloma International Staging System

<sup>8</sup> Definierat som förekomst av minst av kromosomavvikelserna del(17p), t(4;14) eller t(14;16).

Figur 2. Kaplan-Meierkurvor för totalöverlevnad (OS) i IMROZ



Median PFS2 var inte uppnådd i någon grupp. Incidensen av PFS2-händelser var 31,7 procent i IsaVRd-gruppen mot 41,4 procent i VRd-gruppen (HR 0,70; 95% KI 0,51 – 0,95). Komplet respons eller bättre uppnåddes av 74,7 procent i IsaVRd-gruppen mot 64,1 procent i VRd-gruppen (oddskvot 1,656; 95% KI 1,097 – 2,500). MRD-negativitet uppnåddes av 58,1 procent i IsaVRd-gruppen mot 43,6 procent i VRd-gruppen (oddskvot 1,791; 95% KI 1,221 – 2,627).

### Biverkningar

EMA bedömer att säkerhetsprofilen av isatuximab ligger i linje med tidigare kända biverkningar av medlet [7]. Tillägg av isatuximab till VRd orsakar något högre toxicitet mest uttalat gällande infusionsrelaterade reaktioner, pneumoni och svår neutropeni. Under behandlingarna noterades allvarliga grad 5 händelser (med dödlig utgång) hos 29 (11,0%) i IsaVRd-gruppen mot 10 (5,5%) i VRd-gruppen<sup>9</sup>. Enligt företaget bedömdes dock endast 2 dödsfall i respektive grupp som läkemedelsrelaterade<sup>10</sup>.

## 6.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

### Oförankrad MAIC mellan IsaVRd och DRd

Det finns ingen direkt jämförande studie mellan IsaVRd och det relevanta jämförelsealternativet DRd. Företaget har därför genomfört en indirekt jämförelse (ITC) mellan IsaVRd-armen av IMROZ och DRd-armen av studien MAIA [8], som jämförde DRd med Rd hos ungefär samma patientpopulation som IMROZ. Jämförelsen sker enligt metoden oförankrad MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) då det saknas gemensam komparator mellan studierna. En MAIC innebär att variabler av prognostisk betydelse samt effektmodifierare justeras för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna som annars kan utgöra felkällor om jämförelsen sker helt naivt.

Företaget har identifierat totalt [---] variabler av prognostisk betydelse för sin justering/matchning men det har i praktiken varit möjligt att justera för följande [-----] [-----]. Till följd av justeringen och matchningen av populationen i IMROZ (för att få den att, så mycket som möjligt, likna populationen i MAIA) minskar den effektiva patientpopulationen i IMROZ från 265 till [---] patienter.

Under antagande [-----] visar företags ITC en HR för PFS på [-----] till förmån för IsaVRd versus DRd. Kaplan-Meier-kurvor för PFS framgår av figur 3.

<sup>9</sup> Treatment emergent adverse event

<sup>10</sup> Treatment related adverse event

Figur 3. Progressionsfri överlevnad (PFS) IsaVRd (IMROZ) vs DRd (MAIA)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

[-----].

Under antagande [-----] visar företagets ITC en HR för OS på [-----] vilket inte är statistiskt signifikant. Kaplan-Meier-kurvor för OS framgår av figur 4.

Figur 4. Total överlevnad (OS) IsaVRd (IMROZ) vs DRd (MAIA)

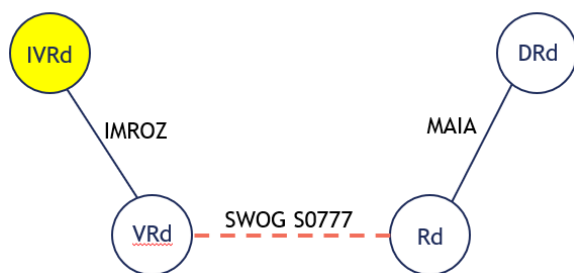
Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

[-----].

### **Nätverksmetaanalys (NMA)**

Under utredningens gång och efter diskussion med TLV har företaget kompletterat sitt underlag även med en NMA. För att kunna inkludera studierna IMROZ och MAIA i ett nätverk används studien SWOG S0777 som brygga. Denna studie jämförde VRd med Rd (figur 5).

Figur 5. Företagets nätverksmetaanalys



Tabell 2 visar resultatet i företagets NMA både i ITT-populationen och i subgrupperna ”ingen avsikt att transplantera” samt patienter  $\geq 65$  år som det finns data för i SWOG So777. Dessa kan jämföras med resultatet i företagets MAIC i samma tabell.

Tabell 2. Resultat i företagets nätverksmetaanalys (NMA) mellan IsaVRd och DRd jämfört med resultatet i MAIC

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Företaget anför att inklusion av SWOG So777 i ett nätverk med IMROZ och MAIA tillför osäkerheter till analyserna. Detta beror huvudsakligen på designen för denna studie. Till skillnad från studierna IMROZ och MAIA inkluderade SWOG So777 patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom där omedelbar ASCT inte var planerad. Detta innebär att populationen i SWOG So777 består av både patienter som är olämpliga samt lämpliga för ASCT och studiens resultat i subgruppen patienter olämpliga för ASCT är inte rapporterade. Randomiseringen var stratifierad baserat på ISS-stadium samt ”avsikt att transplantera JA/NEJ” Resultatet i subgruppen patienter  $\geq 65$  år är däremot känt. Företaget menar att enbart ålder  $\geq 65$  år inte är en helt idealisk proxy för ASCT-olämplighet.

Med anledning av de rådande osäkerheterna kring NMA:n anger företaget att en indirekt jämförelse mellan IsaVRd och DRd bör baseras på oförankrad MAIC mellan studierna IMROZ och MAIA som visar en signifikant effektfördel för PFS men inte för OS.

### TLV:s diskussion

EMA bedömer den kliniska effekten av IsaVRd mot VRd på PFS, baserat på IMROZ, som robust och tillägger att denna effekt stöds även av data för PFS2 samt bättre respons i denna grupp baserat på de sekundära effektmåten fullständig respons eller bättre samt MRD-negativitet. OS-data får betraktas som deskriptiva enligt EMA då dessa data granskas i en hierarkisk ordning efter effektmåttet ”minst VGPR<sup>11</sup>” som inte faller statistiskt signifikant ut till förmån för IsaVRd.

<sup>11</sup> Very good partial response

Företagets oförankrade MAIC visar en signifikant effektfördel för IsaVRd mot DRd avseende PFS och en numerär, icke signifikant, skillnad avseende OS. Oförankrad MAIC mellan två studieramar (utan en gemensam komparator) är generellt förknippade med mycket hög osäkerhet och resultat från sådana bör tolkas med stor försiktighet. Alla variabler av prognostisk betydelse samt effektmodifierare bör vara kända och justerade för i en sådan analys för att minska risken för bias, vilket, i praktiken, inte är helt möjligt. TLV:s kliniska expert anger bland annat att faktorn typ av multipelt myelom sannolikt inte utgör en prognostisk faktor men att faktorerna LDH-nivå, den genetiska avvikelserna 1q21 och skörhet kan tillskrivas viss prognostisk betydelse. Populationerna är dock inte justerade avseende de sistnämnda faktorerna, som enligt företaget, beror på att data gällande dessa inte var publikt tillgängliga från MAIA.

Företagets NMA visar inga statistiskt signifikanta skillnader mellan IsaVRd och DRd avseende PFS varken i ITT-populationen eller exempelvis subgruppen patienter  $\geq 65$  år. Det råder dock osäkerheter även i denna analys som huvudsakligen är kopplade till skillnader mellan populationerna i IMROZ/MAIA och SWOG So777 samt att resultatet av SWOG So777 inte har publicerats hos patienter olämpliga för ASCT. Ålder  $\geq 65$  år utgjorde inte heller någon stratifieringsfaktor i SWOG So777 vilket ytterligare bidrar till vissa osäkerheter. TLV:s kliniska expert anger även att ålder  $\geq 65$  år inte är en helt idealisk åldersgräns för olämplighet för ASCT. Det bör dock betonas att i en NMA sker jämförelser av relativa effekter över en gemensam komparator vilket gör att påverkan av okända prognostiska faktorer eller faktorer som inte går att justera data för mildras/suddas ut. I en oförankrad MAIC sker däremot en jämförelse av de absoluta händelsetalen vilket gör metoden mycket känslig för eventuell påverkan av okända prognostiska faktorer eller faktorer som populationerna inte har kunnat justeras för.

Samtidigt har TLV identifierat ett antal studier som jämfört DRd med VRd (kontrollarmen i IMROZ) som bör beaktas vid jämförelsen mellan IsaVRd och DRd. Författarna bakom studierna MAIA och SWOG So777 har genomfört en indirekt jämförelse mellan DRd och VRd via den gemensamma komparatorn Rd i båda studierna. Jämförelsen sker hos patienter  $\geq 65$  år (som proxy för ASCT-olämplighet) samt på individnivå i båda studier och efter justering för åtta prognostiska variabler. HR för PFS i jämförelsen mellan DRd och VRd blir i denna analys 0,59 (95% CI 0,39–0,90) [9]. Det har även publicerats två amerikanska RWD-studier där den ena studien [10] visar en HR för PFS på 0,68 (95% KI 0,48 – 0,98) i jämförelsen DRd vs VRd och den andra studien [11] en HR för PFS på 0,35 (95% KI 0,17 – 0,73). En systematisk översikt och metaanalys [12] innefattande alla de nämnda studierna [9-11] visar en HR för PFS på 0,60 (95% KI 0,46 – 0,77).

HR för PFS för jämförelsen DRd vs VRd på 0,60 (95% KI 0,46 – 0,77) rapporterad i den ovan nämnda metaanalysen [12] ligger därmed i nivå med HR för PFS för IsaVRd vs VRd i IMROZ på 0,60 (98,5% KI, 0,41–0,88). Mot denna bakgrund bedömer TLV att företagets oförankrade MAIC, som visar en signifikant bättre effekt av IsaVRd jämfört med DRd, är förenad med stora osäkerheter.

Mot bakgrund av att föreliggande underlag inte ger en helt tydlig vägledning i jämförelsen IsaVRd mot DRd, avseende effekt, väljer TLV att basera sin hälsoekonomiska utvärdering av IsaVRd mot DRd på två separata analyser. Den ena analysen är en kostnadsnyttoanalys som baseras på en PFS-fördel för IsaVRd i enlighet med företagets oförankrade MAIC och den andra är en kostnadsjämförelse som utgår från jämförbar effekt i PFS mellan alternativen baserat på företagets NMA samt annan tillgänglig dokumentation. Avseende effektmåttet total överlevnad visas ingen signifikant skillnad mellan IsaVRd och DRd i företagets indirekta jämförelse.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer baserat på EMA:s utvärdering att, jämfört med VRd, ger IsaVRd en statistiskt signifikant och kliniskt relevant fördel både avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och större andel patienter med MRD-negativitet. Data för total överlevnad (OS) är omogna.

TLV bedömer att IsaVRd jämfört med DRd ger ingen statistiskt signifikant OS-vinst baserat på företagets indirekta jämförelse. När det gäller effektmåttet PFS bedömer TLV att föreliggande dokumentation inte är helt entydig och väljer därför att presentera två olika analyser i sin hälsoekonomiska utvärdering. En kostnadsnyttoanalys under beaktande av signifikant PFS-fördel för IsaVRd i enlighet med företagets oförankrade MAIC och en kostnadsjämförelse där jämförbar effekt mellan IsaVRd och DRd antas. Jämförbar effekt stöds av företagets NMA samt annan tillgänglig dokumentation inom området.

## 7 Hälsoekonomi

TLV bedömer att IsaVRd inte ger någon förbättring av total överlevnad jämfört med DRd, baserat på företagets oförankrade MAIC. Eftersom resultaten av företagets indirekta jämförelser (MAIC och NMA) inte är entydiga avseende PFS väljer TLV att presentera både en kostnadsnyttoanalys där IsaVRd antas ha en PFS-fördel enligt företagets oförankrade MAIC och en kostnadsjämförelse där effekten bedöms vara jämförbar med DRd.

I detta kapitel presenteras de mest drivande faktorerna i de hälsoekonomiska analyserna.

### 7.1 Effektmått

#### Klinisk effekt

Företagets valda effektmått i kostnadsnyttoanalysen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Eftersom modellens tidshorisont på [-] år överskrider uppföljningstiden från den kliniska studie som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget extrapolerat Kaplan-Meier (KM)-data. Dessa data är hämtade från den kliniska studien IMROZ för IsaVRd och för DRd från MAIA [6, 8]. Företaget tillämpar en gamma extrapoleringsfördelning av PFS och en exponentiell extrapoleringsfördelning av OS för båda behandlingsarmarna då det enligt företaget är rimligt utifrån statistisk relevans, visuell inspektion och klinisk bedömning. Vid modellering av PFS och OS för kontrollarmen används tidsvarierande hasardkvoter. Företaget har statistiskt testat antagandet om proportionalitet men testerna visar olika resultat. Utifrån detta kan proportionalitetsantagandet varieras i modellen men företaget väljer att modellera med icke-proportionalitet därav med tidsvarierande hasardkvoter.

#### Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget tillämpar tillståndsspecifika livskvalitetsvikter. I studien IMROZ samlades data över progressionsfria patienters livskvalitet in med hjälp av EQ-5D-5L. Företaget har översatt data till livskvalitetsvikter med hjälp av den svenska tariffen (Burström) [13]. Data över progredierade patienters livskvalitet är hämtad från NICE TA587 [14] där EQ-5D-5L presenteras. Företaget beaktar även livskvalitetsförluster till följd av biverkningar. Företaget justerar livskvaliteten för ålder och normalpopulationen. Livskvalitetsvikterna som företaget tillämpar är [-] och 0,557 för progressionsfri respektive progredierad sjukdom.

#### **TLV:s diskussion**

Det råder stor osäkerhet gällande den modellerade effektfördelen för både OS och PFS. I och med att effektfördelen för OS inte visar några statistiskt signifikanta resultat modellerar TLV utan effektfördel. I och med att företagets statistiska testar visar olika resultat gällande antagandet av proportionella hasarder bedömer TLV att osäkerheten kring detta är hög. Mot denna bakgrund väljer TLV den mer konservativa modelleringen med konstant hasardkvot för PFS.

TLV bedömer att livskvalitetsvikten för den progressionsfria sjukdomen är rimlig utifrån att den uppmättes i studien IMROZ. Däremot är livskvalitetsvikten för progredierad sjukdom förknippad med osäkerhet då dessa data inte är hämtade från IMROZ. TLV justerar därför livskvaliteten i det progredierade hälsostadiet och tillämpar livskvalitetsvikten 0,69 baserat på vad som antogs i en tidigare utredning av liknande indikation (dnr 1195/2020).

**TLV:s bedömning:** TLV gör bedömningen att modellera OS utan effektfördel och att modellera PFS med konstant hasardkvot mot bakgrund av osäkerhet gällande extrapolering. TLV bedömer att livskvalitetsvikten för progredierat tillstånd är 0,69 mot bakgrund av tidigare utredning (dnr 1195/2020).

### 7.2 Läkemedels- och administreringskostnader

Läkemedelskostnaden per administrering med IsaVRd antas vara 44 989 kronor under induktionsfasen och 44 883 kronor under underhållsfasen baserat på genomsnittliga uppmätta doseringen från IMROZ. Skillnaden beror på kostnaden för borteomib, som endast ges under

induktionsfasen. Behandlingslängden baseras på extrapolerade Time to treatment discontinuation (TTD)-data från IMROZ. Tid på behandling är nästan identiska mellan IsaVRd och DRd. Företaget antar relativ dosintensitet utifrån IMROZ, TA917 och Facon et al. [6, 15, 16].

IsaVRd administreras intravenöst, medan DRd administreras subkutant, och kostnaderna för administrering är baserade på Södra sjukvårdsregionens prislista 2025. Intravenös respektive subkutan dosering antas medföra en administrationskostnad på 7 287 kronor respektive 5 860 kronor. Ingen vialdelning antas i beräkningarna.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer företagets angivna läkemedelskostnader och antaganden bakom dessa som rimliga.

### 7.3 Efterföljande behandling

Företaget utgår från att valet av behandling i andra, tredje och fjärde behandlingslinjen påverkas av vilken behandling som gavs i den första linjen. Dessa antaganden baseras på företagets marknadsundersökningar samt expertutlåtanden från läkare för att spegla aktuell klinisk praxis i Sverige. För fjärde linjen antas Tecvayli och Elrexfio användas, i enlighet med NT-rådets rekommendationer och expertutlåtanden.

#### TLV diskussion

Bedömningen av efterföljande behandling i andra linjen justeras utifrån TLV:s kliniska expert för att bättre avspegla svensk klinisk praxis, särskilt gällande användningen av bortezomib (V) och karfilzomib (K). Bortezomib och karfilzomib tillhör samma läkemedelsklass och enligt TLV:s expert väljer professionen bortezomib före karfilzomib. Eftersom patienter som fått DRd i första linjen inte tidigare behandlats med dessa läkemedel bedömdes en högre andel få bortezomib i nästa linje. Utifrån detta argument har efterföljande behandling i andra linjen justerats enligt den fördelningen som experten angivit. En ytterligare justering som företaget framförde var att patienterna som får bortezomib i andra linjen sannolikt då får karfilzomib i tredje linjen. TLV, i samråd med klinisk expert, instämmer med detta. TLV justerar andelarna och detta presenteras i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Fördelning av behandlingar i efterföljande behandling.

Behandlingslinje	Efterföljande behandling	IsaVRd	DRd
Andra linjen	Kd	[--]	[--]
	Rd	[--]	[--]
	Vd	[--]	[--]
	DVd	[--]	[--]
	PCd	[--]	[--]
	PVd	[--]	[--]
	Ingen behandling	[--]	[--]
Tredje linjen	KCd	[--]	[--]
	PVd	[--]	[--]
	PCd	[--]	[--]
	Ingen behandling	[--]	[--]
Fjärde linjen	Elrexfio mono	[--]	[--]
	Tecvayli mono	[--]	[--]
	Ingen behandling	[--]	[--]

## 7.4 Sammanställning av justeringar

Tabell 4. Sammanfattning av justeringar i TLV:s hälsoekonomiska analyser.

Antaganden	Företaget	TLV	TLV:s kommentar
Parametriska funktioner för PFS	Företaget antar tidsvarierande hasardkvoter med effektfördel för IsaVRd.	TLV antar konstant hasardkvot.	Test av proportionalitet visade tveetydiga resultat och därför antar TLV det konservativa antagandet i och med osäkerhet.
Parametriska funktioner för OS	Företaget antar tidsvarierande hasardkvoter med effektfördel för IsaVRd.	TLV modellerar OS utan effektfördel för IsaVRd.	Ej signifikant resultat för effektfördel.
Livskvalitetsvikt i progressionsfritt hälsotillstånd	Tillståndsspecifik livskvalitetsvikt: [--]. Uppskattad från IMROZ.	Samma	Bedöms som rimlig eftersom den är baserad på data från studien IMROZ.
Livskvalitetsvikt i hälsotillstånd för progredierad sjukdom	Tillståndsspecifik livskvalitetsvikt: 0,557. Hämtad från NICE TA587.	TLV justerar till 0,69	TLV justerar utifrån att data ej är hämtat från IMROZ och tillämpar livskvalitetsvikten 0,69 för progredierad sjukdom för samma patientpopulation utifrån en tidigare utredning (dnr 1195/2020).

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 432 000 kronor, med en QALY-vinst på 0,756, vid jämförelse mot DRd. Företagets grundscenario samt känslighetsanalyser presenteras mer utförligt i 8.1.1 respektive 8.1.2. I TLV:s kostnadsnyttoanalys uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,3 miljoner kronor, med en QALY-vinst på 0,238, vid jämförelse mot DRd. TLV:s kostnadsnyttoanalys presenteras mer utförligt i avsnitt 8.1.3 och dess känslighetsanalyser presenteras i stycke 8.1.4.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för behandling med IsaVRd är cirka 325 000 kronor högre jämfört med DRd. Kostnadsjämförelser presenteras i avsnitt 8.2.

### 8.1 Kostnadsnyttoanalys vid jämförelse mot DRd

#### 8.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets grundscenario med DRd som jämförelsealternativ visar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 432 000 kronor, se tabell 5. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 326 000 kronor medan antal vunna levnadsår uppgår till cirka 0,7.

Tabell 5. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	IsaVRd	DRd	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	4 080 399 kr	4 052 844 kr	27 556 kr
Administrativa kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Efterföljande behandling	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>6 829 080 kr</b>	<b>6 537 099 kr</b>	<b>326 981 kr</b>
Levnadsår (odiskonterade)	11,97	11,21	0,76
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>7,19</b>	<b>6,43</b>	<b>0,76</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>432 353 kr</b>

#### 8.1.2 Resultatet i företagets känslighetsanalys

I företagets känslighetsanalys är de antaganden som påverkar kostnad per QALY mest att exkludera kassation, vilket sänker kostnaden med nästan 80 % till följd av minskade läkemedelskostnader, och att använda proportionella hasarder för PFS och OS, vilket höjer kostnaden med cirka 75 % på grund av lägre QALYs. Kortare tidshorisont ökar också kostnaden, medan borttagande av diskontering ger en sänkning. I tabell 6 presenteras företagets känslighetsanalyser.

Tabell 6. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		Inkrementella kostnader	Inkrementella QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		326 981 kr	0,76	432 353 kr
DRd	PFS och OS modellerade med proportional hazards ITC	310 170 kr	0,41	761 150 kr
	PFS - Gompertz	326 981 kr	0,88	373 827 kr
	PFS - Exponential	326 981 kr	0,69	473 294 kr
	PFS - Log-normal	326 981 kr	0,82	400 365 kr
	OS - Gompertz	330 854 kr	0,82	404 487 kr
Tidshorisont	[--] år	[--] kr	[--]	[--] kr
	[--] år	[--] kr	[--]	[--] kr

Diskontering	0% på kostnader och hälsoeffekt	291 877 kr	1,06	276 768 kr
	0% på kostnader	291 877 kr	0,76	385 936 kr
	0% på hälsoeffekt	326 981 kr	1,06	310 055 kr
	5% på kostnader och 3 % på hälsoeffekt	341 365 kr	0,76	451 372 kr
RDI tillämpas på läkemedelskostnader och administreringskostnader		272 567 kr	0,76	360 404 kr
Exkluderar åldersrelaterade livskvalitetsvikter för standardpopulationen		326 981 kr	0,81	402 689 kr
Nyttovärde – CD-38-hämmare inkluderar inte behandlingsfördel		326 981 kr	0,88	373 519 kr
Kassation exkluderat		67 495 kr	0,76	89 245 kr

### 8.1.3 Resultatet i TLV:s kostnadsnyttoanalys

Utifrån TLV:s kostnadsnyttoanalys visar tabell 7 kostnader och effekter för IsaVRd jämfört med DRd. Den totala kostnadsskillnaden är cirka 310 000 kr, vilket främst drivs av högre administreringskostnader för IsaVRd. Effektskillnaden består av en QALY-vinst på 0,24 utan skillnad i levnadsår, vilket ger en kostnad per vunnet QALY på cirka 1,3 miljoner kronor.

Tabell 7. Resultat i TLV:s kostnadsnyttoanalys diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	IsaVRd	DRd	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	4 080 399 kr	4 053 000 kr	27 400 kr
Administrativa kostnader	783 815 kr	484 548 kr	299 268 kr
Efterföljande behandling	1 395 289 kr	1 356 153 kr	39 136 kr
Övriga sjukvårdskostnader	604 576 kr	660 210 kr	-55 634 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>6 864 080 kr</b>	<b>6 553 910 kr</b>	<b>310 170 kr</b>
Levnadsår (odiskonterade)	11,97	11,97	0
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>7,39</b>	<b>7,15</b>	<b>0,24</b>
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>1 303 669 kr</b>

### 8.1.4 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser, i tabell 8, visar hur olika antaganden påverkar kostnadseffektiviteten för IsaVRd. TLV:s kostnadsnyttoanalys ger en kostnad per QALY på cirka 1,3 miljoner kronor. Kortare tidshorisont (10 år) ger högre kostnad per QALY, cirka 2,7 miljoner. Intravenös administrering av DRd ger lägst kostnad per QALY, cirka 180 000, jämfört med subkutan. Den största skillnaden i QALYs uppstår vid antagandet om 0 % diskonteringsränta, där QALYs ökar till 0,319.

Tabell 8. TLV:s känslighetsanalyser, SEK.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		310 170 kr	0,24	1 303 669 kr
Diskonteringsränta	0% på kostnader och effekt	265 669 kr	0,32	833 396 kr
	5% på kostnader och effekt	328 607 kr	0,20	1 637 285 kr
Tidshorisont ([--] år)	[--] år	[--] kr	[--]	[--] kr
	[--] år	[--] kr	[--]	[--] kr
Startålder ([--] år)	[--] år	[--] kr	[--]	[--] kr
	[--] år	[--] kr	[--]	[--] kr
Modellering av PFS (Konstant HR)	Tidsvarierande HR	310 170 kr	0,28	1 120 701 kr

Hälsorelaterad livskvalitet (PFS = [--], PD = 0,69)	- 10% (PFS: [--], PD:0,621)	310 170 kr	0,22	1 444 720 kr
	+ 10% (PFS: [--], PF:0,759)	310 170 kr	0,26	1 214 003 kr
Efterföljande behandling	Samma fördelning mellan armarna utifrån DRd-fördelning	275 287 kr	0,24	1 157 053 kr
Administrering av Darzalex (subkutant)	Intravenöst	42 759 kr	0,24	179 721 kr

### 8.1.5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Sarclisa och Darzalex visas i tabell 9. Med varje steg neråt med 10% minskar kostnaden per QALY med cirka [-] kronor.

Tabell 9. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor)

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).
----------------------------------------------------------------------------------------------------------

\*Sarclisa är dominant, det vill säga ger bättre effekt till en lägre kostnad.

## 8.2 Kostnadsjämförelse mellan IsaVRd och DRd

Mot bakgrund av osäkerheterna kring den relativa effekten mellan IsaVRd och DRd presenterar TLV även en kostnadsjämförelse mellan behandlingsalternativen.

### 8.2.1 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

På TLV:s förfrågan har företaget inkommit med en kostnadsjämförelse mellan IsaVRd och DRd. Enligt företaget är kostnaden per dos i induktionsfasen 48 839 kronor för DRd och 48 080 kronor för IsaVRd. Under underhållsfasen varierar doseringen över tid. Under de första 50 veckorna har IsaVRd högre behandlingkostnader och därefter har DRd något högre kostnader. Företaget inkluderar endast läkemedelskostnader i analysen och presenterar kostnaderna för en genomsnittspatient. Detta presenteras i tabell 10.

Tabell 10. Resultat i företagets kostnadsjämförelse

	IsaVRd	DRd	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	4 080 399 kr	4 053 000 kr	27 400 kr
Kostnader, totalt	4 080 399 kr	4 053 000 kr	27 400 kr

### 8.2.2 Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse

Även i TLV:s kostnadsjämförelse modelleras kostnaderna för en genomsnittlig patient utifrån behandlingkostnaderna och modellerad överlevnad i TLV:s kostnadsnyttoanalys. I analysen inkluderas kostnader för läkemedelsadministrering. I TLV:s kostnadsjämförelse är

behandlingskostnaden för IsaVRd cirka 326 000 kronor högre än motsvarande kostnader för DRd. TLV:s kostnadsjämförelse presenteras i tabell 11 nedan.

Tabell 11. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse.

	IsaVRd	DRd	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	4 080 399 kr	4 053 000 kr	27 400 kr
Administrativa kostnader	783 315 kr	484 548 kr	298 768 kr
Kostnader, totalt	4 863 715 kr	4 537 547 kr	326 667 kr

I båda behandlingsarmarna utgör antikropps läkemedlet i princip hela läkemedelskostnaden. Sarclisa står för över 99 procent av läkemedelskostnaderna i IsaVRd-armen och Darzalex står för över 99 procent i DRd-armen. Övriga läkemedel bidrar med mindre än 1 procent av kostnaderna.

### 8.3 Samlad bedömning av resultaten

Företaget antar en överlevnadsfördel i IsaVRd-armen som fortsätter under hela tidshorison-ten. TLV tillämpar två analyser eftersom det råder mycket hög osäkerhet i överlevnadsförde-len. Den första är en kostnadsnyttoanalys och den andra en kostnadsjämförelse.

I TLV:s kostnadsnyttoanalys är de drivande variablerna den relativa effekten för PFS och OS. I denna analys antas en konstant hasardkvot för PFS men ingen effekt på OS för IsaVRd. Detta resulterar i att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 1,3 miljoner kronor, med en QALY-vinst på 0,24 vid jämförelse mot DRd.

I TLV:s kostnadsjämförelse inkluderas kostnader för läkemedelsadministrering. Resultatet vi-sar att behandlingskostnaderna för IsaVRd är cirka 326 000 kronor högre än motsvarande kostnader för DRd.

## 9 Referenser

---

- [1] M. A. Dimopoulos et al., "Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger)," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 32, no. 3, pp. 309-322, Mar 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- [2] RCC, Myelom Nationellt vårdprogram 2025-03-04 Version: 3.3.
- [3] RCC, Myelom Kvalitetsregisterrapport, september 2022, ISBN 978-91-87663-41-3.
- [4] S. Thorsteinsdottir et al., "Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study," *Haematologica*, vol. 103, no. 9, pp. e412-e415, Sep 2018, doi: 10.3324/haematol.2017.183475.
- [5] [Darzalex \(daratumumab\) vid multipelt myelom](#). NT-rådets yttrande till regionerna 2022-04-21.
- [6] Facon T, Dimopoulos M-A, Leleu X.P et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2024;391:1597-609.
- [7] Sarclisa Assessment report. 14 November 2024 EMA/555367/2024. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- [8] Facon T, Moreau P, Weisel K et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. *Leukemia* (2025) 39:942–950; <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02505-2>.
- [9] Durie B G, Kumar S K, Ammann E M et al. Adjusted Indirect Treatment Comparison of Progression-Free Survival with D-Rd and VRd Based on MAIA and SWOG S0777 Individual Patient-Level Data. *Adv Ther* (2024) 41:1923–1937.
- [10] Durie B G, Kumar S K, Usmani S Z et al. Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone vs standard-of-care regimens: Efficacy in transplant-ineligible untreated myeloma. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1486-1494. doi: 10.1002/ajh.25963.
- [11] Gordan L N, Tan C R, Vescio R et al. Progression-Free Survival of Daratumumab Versus Bortezomib Triplet Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: TAURUS Chart Review Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024 Jan;24(1):55-63.
- [12] Gordan L N, Medhekar R, Fu A Z et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Hematol Oncol*. 2025 May;43(3):e70061. doi: 10.1002/hon.70061.
- [13] Burström K, Teni F S, Gerdtham U-G, Leidl R, Helgesson G, Rolfson O, *et al.*, "Experience-Based Swedish TTO and VAS Value Sets for EQ-5D-5L Health States", *PharmacoEconomics*, vol. 38, pp. 839-856, april 20 2020. doi: 10.1007/s40273-020-00905-7.
- [14] National Institute for Health and Care Excellence, NICE, (2019-06-26). *Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma*. Available: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA587>

[15] National Institute for Health and Care Excellence, NICE, (2023-10-25). *Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when a stem cell transplant is unsuitable*. Available: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA917>

[16] Facon T, Kumar S K, Plesner T, Orłowski R Z, Moreau P, Bahlis N, *et al.*, “Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomized, open-label, phase 3 trial”, *Lancet*, vol. 22, pp. 1582-1592, oktober 13 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00466-6